



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
報告番号	乙第1873号
学位記番号	論 第1645号
氏 名	村上 賢治
授与年月日	平成 29 年 3 月 24 日
学位論文の題名	<p>Autonomic nervous responses in colorectal polypectomy : Randomized controlled trial comparing air and carbon dioxide insufflation (内視鏡的大腸ポリペクトミーにおける自律神経活動へ与える影響：空気送気と炭酸ガス送気の無作為化比較試験)</p> <p>Digestive Endoscopy , vol. 28, p203–209, 2016</p>
論文審査担当者	<p>主査： 竹山 廣光</p> <p>副査： 早野 順一郎, 城 卓志</p>

## 論文内容の要旨

【背景と目的】大腸内視鏡検査・治療時における炭酸ガス送気は一般的に使用されている。今回我々は大腸内視鏡治療時においてVAS(visual analogue scale)による苦痛評価に加え、心電図解析により自律神経活動を評価し、炭酸ガス送気の有用性を前向き無作為化比較試験により検討した。

### 【方法】

試験デザインは、大腸ポリペクトミーの患者170例を空気送気群85例、炭酸ガス送気群85例の2群にコンピューターにて割り付けた。ブチルスコポラミン臭化物またはグルカゴンを前投薬に使用した。治療中の糖尿病を有する者、不整脈を有する者、抗コリン剤・ $\beta$ 遮断薬・自律神経系薬剤を内服している者、鎮静剤を使用する者を除外した。

治療当日午前9時より24時間心電図の装着後に大腸ポリペクトミーを施行し、血圧・血中二酸化炭素分圧の測定と、心電図より心拍数・心拍変動解析を行い自律神経活動の評価を行った。

さらに治療中、直後、1時間後、4時間後の腹痛・腹部膨満感をVASにて評価した。

心拍変動とはR-R間隔のゆらぎであり自律神経にて制御されており、副交感神経の活動は心拍数の減少・心拍変動を増加させる。心拍変動はHF(Hi Frequency:高周波成分0.15~0.45Hz)LF(Low Frequency:低周波成分0.04~0.15Hz)に分かれ、HF amplitude(HFamp)は心臓副交感神経活動の指標、LFamp/HFampは交感神経の指標である。心拍数にて交感神経迷走神経バランスが評価される。

当臨床試験の主要評価項目として大腸ポリペクトミー時の炭酸ガス/空気送気両群間において、副交感神経活動の指標であるHF amplitudeを比較する。副次的評価項目として両群間の苦痛度の比較、血圧・血中炭酸ガス分圧により安全性の比較を行う。

統計学的算出により、少なくとも各グループ63名必要となりわれわれは各グループ85名のサンプルサイズとした。グループ間の比較にはStudent's t-test VASの比較評価にはThe Mann-Whitney U-testを使用し、有意水準5%とした。

### 【結果】

2010年9月から2013年4月までに登録された170例の内、不整脈例・検査中止例を除外した空気群83例、炭酸ガス群75例を解析対象とした。年齢、性別、検査時間、ポリープ数の背景に両群間差はなかった。また、治療前、治療中、治療後の血圧・血中炭酸ガス分圧に両群間差はなかった。腹痛・腹部膨満感のVAS評価では、治療直後、1時間後では炭酸ガス群において有意に軽減がみられた。4時間後には両群に有意差はなくなった。

また65歳以上(94例)、65歳未満(69例)の2層に分けたサブ解析を行い、腹痛・腹部膨満感のVAS評価において両群の相違はなかった。

心拍変動解析にて副交感神経活動を示す%HF ampでは両群に有意差はみられなかったが、交感神経活動の指標である心拍数の変化率は、炭酸ガス群で1時間後、4時間後が有意に低下し、交感神経への負荷が早く鎮静化したと考えられた。

65歳以上、65歳未満の2層に分けたサブ解析では、65歳未満における心拍数の変化率は有意に炭酸ガス群で低下した。

### 【考察】

これは、VASと心拍変動解析に基づいて、炭酸ガス送気が自律神経系への負荷を軽減することを証明した最初のRCTである。

そして、心拍変動の結果から炭酸ガス送気の影響が、若い人は高齢者より顕著であることも初めて明らかにした。

主要評価項目である HFamp には両群間有意差がなかったが、心拍数の変化は、炭酸ガス群で有意に低下していた。したがって、炭酸ガス送気は、空気送気群より交感神経系への負荷を回復させると考えられた。また、若い人は、炭酸ガス送気を使用することで高齢者より交感神経系へのダメージから早く回復する。

結論として、炭酸ガス送気は慢性閉塞性肺疾患以外に臨床的問題はなく、大腸ポリペクトミーに使用することで、腹痛・腹部膨満感を軽減でき自律神経ストレスからも加速的に回復させることが可能である。

## 論文審査の結果の要旨

大腸内視鏡検査・治療時における炭酸ガス送気は一般的に使用されている。今回我々は大腸内視鏡治療時においてVAS(visual analogue scale) による苦痛評価に加え、心電図解析により自律神経活動を評価し、炭酸ガス送気の有用性を前向き無作為化比較試験により検討した。試験デザインは、治療中の糖尿病を有する者、不整脈を有する者、抗コリン剤・ $\beta$ 遮断薬・自律神経系薬剤を内服している者、鎮静剤を使用する者を除外した大腸ポリペクトミーの患者170例を空気送気群85例、炭酸ガス送気群85例の2群にコンピューターにて割り付けた。当日24時間心電図の装着後に大腸ポリペクトミーを施行し、血圧・血中炭酸ガス分圧の測定と、心電図より心拍数・心拍変動解析を行い自律神経活動の評価を行った。さらに治療中、直後、1時間後、4時間後の腹痛・腹部膨満感をVASにて評価した。心拍変動とはR-R間隔のゆらぎであり副交感神経の活動は心拍数の減少・心拍変動を増加させる。心拍変動はHF (Hi Frequency : 高周波成分 0.15~0.45Hz) LF(Low Frequency : 低周波成分0.04~0.15Hz)に分かれ、HF amplitude(HFamp)は心臓副交感神経活動の指標、LFamp/HFampは交感神経の指標である。心拍数にて交感神経迷走神経バランスが評価される。当臨床試験の主要評価項目として大腸ポリペクトミー時の両群間において、HF amplitudeを比較する。副次的評価項目として両群間の苦痛度の比較、血圧・血中炭酸ガス分圧により安全性の比較を行う。結果：2010年9月から2013年4月までに登録された170例の内、不整脈例・検査中止例を除外した空気群83例、炭酸ガス群75例を解析対象とした。年齢、性別、検査時間、ポリープ数の背景に両群間差はなかった。また、治療前、治療中、治療後の血圧・血中炭酸ガス分圧に両群間差はなかった。腹痛・腹部膨満感のVAS評価では、治療直後、1時間後では炭酸ガス群において有意に軽減がみられた。4時間後には両群に有意差はなくなった。また65歳以上(94例)、65歳未満(69例)の2層に分けたサブ解析を行い、腹痛・腹部膨満感のVAS評価において両群の相違はなかった。心拍変動解析にて副交感神経活動を示す%HF ampでは両群に有意差はみられなかったが、交感神経活動の指標である心拍数の変化率は、炭酸ガス群で1時間後、4時間後が有意に低下し、交感神経への負荷が早く鎮静化したと考えられた。65歳以上、65歳未満の2層に分けたサブ解析では、65歳未満における心拍数の変化率は有意に炭酸ガス群で低下した。心拍変動の解析結果から、炭酸ガス群は、心拍数の変化が有意に低下しており経時的に交感神経系への負荷を回復させると考えられた。またその影響は、若い人に顕著であった。結論として、炭酸ガス送気は大腸ポリペクトミーに使用することは、自律神経ストレスの観点からも有用と考えられた。主査である竹山教授より、対象をポリペクトミー患者に限った理由、炭酸ガスの化学的な性質・機序について8項目の質問があった。また、臨床試験において炭酸ガスに対する呼吸性代償を考慮し呼吸数の測定が必要ではないかとの指摘があった。第一副査である早野教授より2群間の割り付け方法、心拍変動解析についての8項目の質問があった。第二副査である城教授より大腸癌の内視鏡治療と抗癌剤治療についての専門領域の2項目の質問があった。一部、質問に窮する場面もあったが、概ね適切と思われる回答が得られ、学位論文の臨床試験について理解し、専門領域の知識を有すると判断された。本研究は大腸ポリペクトミー時における炭酸ガス送気の有用性を、自律神経活動の観点から前向き無作為化比較試験により証明したことは臨床的に意義のある研究と考えられた。よって本論文の著者には博士(医学)の学位を授与するに値すると判断した。

論文審査担当者 主査 竹山 廣光

副査 早野 順一郎 城 卓志